Tome 64, nº 34. — Décembre 1957

# L'intoxication alloxanique chez la femelle gravide de Cobaye

## 3. Effets de l'alloxane sur le foie de la mère et du fœtus

par

**Anne Marie DU BOIS**

Institut d'histologie et d'embryologie, Ecole de médecine, Genève.

*Au professeur Kitty Ponse, en l'honneur de son 60e anniversaire, en hommage amical.*

Le foie est particulièrement sensible à l'intoxication alloxanique. Chez le Chien, elle provoque une infiltration graisseuse très prononcée du lobule hépatique (W. Creutzfelt 1949; M. Goldner et G. Gomori 1943) qui peut conduire, dans les cas extrêmes, à une nécrose centrolobulaire (B.-A. Houssay et ses collaborateurs 1946, 1947). Chez le Lapin (P. Herbert, J.-S. Watson et E. Perkins 1946) et chez le Rat (G. Gomori et M. Goldner 1947; P. Desclaux et ses collaborateurs 1949), l'alloxane provoque également une dégénérescence graisseuse de la cellule hépatique, aboutissant à la formation de plages nécrotiques, plus ou moins étendues, dans la région périportale. Ces altérations apparaissent quelques heures après une seule injection d'alloxane, mais elles ne sont que passagères; des processus de régénération interviennent rapidement et le foie reprend son aspect normal en quelques jours.

Nous avons montré que, chez le Cobaye mâle (A.-M. Du Bois 1954 *a* et *b*, A.-M. Du Bois et J. Scherrer 1954), l'intoxication alloxanique provoque, dans le foie, des lésions caractéristiques qui diffèrent en plusieurs points de celles décrites chez les autres ani-

maux. Les altérations débutent, dans la zone périlobulaire, par une stase sanguine très prononcée, rapidement suivie d'une destruction de l'endothélium des capillaires et d'une « vacuolisation aqueuse » des cellules hépatiques. La lyse des cellules hépatiques altérées détermine la formation de cavités nécrotiques périlobulaires, plus ou moins vastes, qui sont rapidement comblées par des processus de régénération dès que l'intoxication alloxanique cesse d'agir.

Le but de notre travail est de rechercher si le foie de la femelle de Cobaye gravide réagit à l'intoxication alloxanique comme le

Table 1

| N° des femelles | Nombre de fœtus | Taille en mm des fœtus | Age en jours des fœtus | Durée d'action de l'alloxane |
|---|---|---|---|---|
| 482 | 2 | 20 | 29/30 | 24 h. |
| 458 | 5 | 27/31 | 34 | 24 h. |
| 499 | 4 | 28 | 34 | 54 h. |
| 770 | 2 | 28 | 34 | 24 h. |
| 744 | 2 | 30 | 35/36 | 14 h. |
| 488 | 4 | 38/42 | 37 | 10 h. |
| 923 | 3 | 53 | 41/42 | 72 h. |
| 731 | 2 | 48/59 | 42/43 | 3 h. |
| 733 | 3 | 56/57 | 42/43 | 46 h. |
| 456 | 3 | 58/60 | 43 | 48 h. |
| 911 | 3 | 64/66 | 47/48 | 10 h. |
| 915 | 2 | 65 | 47/48 | 34 h. |
| 493 | 3 | 62/68 | 48/49 | 48 h. |
| 427 | 3 | 68/75 | 49 | 24 h. |
| 490 | 3 | 70/74 | 49 | 36 h. |
| 919 | 3 | 74 | 49/50 | 34 h. |
| 481 | 1 | 75 | 49/50 | 20 min. |
| 465 | 4 | 73/80 | 50/51 | 24 h. |
| 717 | 1 | 80 | 53/54 | 14 h. |
| 736 | 2 | 80 | 53/54 | 6 h. 30 |
| 440 | 4 | 85/90 | 55/56 | 23 h. |
| 476 | 3 | 90/95 | 61 | 23 h. |
| 494 | 1 | 105 | 64/65 | 48 h. |
| 473 | 3 | 110/120 | 66 | 24 h. |
| 453 | 1 | 120 | 67/68 | 20 h. |
| 483 | 1 | 120 | 67/68 | 48 h. |
| 463 | 2 | 125/130 | 69/70 | 40 min. |
| 27 ♀ | 70 fœtus | | | |

Dans la colonne de la taille, deux chiffres indiquent la taille minima et maxima des fœtus de la même portée.

La durée d'action de l'alloxane n'a pu être systématiquement prévue, les femelles ayant parfois dû être sacrifiées parce qu'elles manifestaient les symptômes d'un avortement imminent.

foie du mâle et si l'alloxane est capable de passer la barrière placentaire et de produire des lésions hépatiques chez le fœtus.

Nous avons utilisé, pour nos expériences, 27 femelles de Cobayes gravides, entre le 30e et le 70e jour (veille de la mise bas) de la gestation. Chaque femelle a reçu, en une injection intracardiaque, 200 mgr/kg d'alloxane (monohydrate d'alloxane, Hoffmann La Roche) et a été sacrifiée de 20 minutes à 72 heures après l'injection (table 1). Les foies des 27 femelles gravides et des 70 fœtus ont été fixés au liquide de Dubosq-Brazil et au formol; colorés à l'hématoxyline-éosine et à l'azan pour l'étude topographique, au carmin de Best et au Bauer pour la recherche du glycogène, et au Soudan et au bleu de B.Z.L. pour la recherche des graisses.

## 1. Altérations du foie de la femelle gravide.

Chez la femelle gravide, nous avons retrouvé les mêmes types de lésions que chez le Cobaye mâle avec quelques petites variantes, en relation avec la gestation, que nous signalerons en passant.

Dans le cas du foie, comme dans ceux du placenta et du pancréas (A.-M. Du Bois 1957 *a* et *b*), une même dose d'alloxane (200 mgr/kg en une injection par voie intracardiaque) agissant pendant le même nombre d'heures, provoque des lésions d'amplitude très variable suivant les individus. Ici encore, l'explication doit être recherchée d'une part dans une résistance individuelle, de degré variable, à l'intoxication alloxanique et d'autre part, dans les modifications chimiques subies par l'alloxane *in vivo* après l'injection.

De plus, dans le foie du même animal, le degré d'altération n'est pas identique dans tout l'organe. Des plages nécrotiques, plus ou moins volumineuses, sont dispersées dans le tissu sain. Le « foie alloxanique » se reconnaît facilement à l'autopsie déjà. Si les lésions sont peu étendues, le foie de couleur normale rouge foncé présente par ci et par là des zones irrégulières d'un blanc brunâtre. Lorsqu'il est très altéré, il est hypertrophié, de couleur blanc brunâtre avec des plaques hémorragiques plus ou moins importantes. Entre ces deux extrêmes, on peut naturellement trouver toutes les phases intermédiaires, inhérentes à l'architecture anatomique en lobes séparés du foie de Cobaye: un lobe hypertrophié blanc brunâtre, les autres lobes encore rouge foncé avec

plages nécrotiques plus ou moins importantes, etc. A la coupe, le foie altéré est mou et d'aspect spongieux. Cette image macroscopique se retrouve naturellement à l'échelle microscopique et, même parfois, une région hépatique qui paraissait saine à l'autopsie révèle, sur coupe, un ou plusieurs lobules plus ou moins altérés entourés de lobules parfaitement normaux. Ces altérations localisées traduisent évidemment des différences d'ordre fonctionnel dans les différentes régions du foie, voire même dans les différents lobules hépatiques.

L'action de l'alloxane se manifeste, déjà 20-40 minutes après l'injection (♀ 481 et ♀ 463), par une stase sanguine et l'affluence dans le sang circulant de granulocytes polynucléaires et de monocytes. Cette mobilisation de cellules phagocytaires sanguines au niveau du foie se maintient pendant 48 heures environ; elle est fréquemment accompagnée de quelques granulocytes éosinophiles. Dans le foie de la femelle gravide, le nombre des phagocytes paraît constamment moindre que dans celui du mâle. Cette constatation ressort de l'examen de nombreuses coupes de foies alloxaniques, présentant des lésions de même amplitude approximative, les uns provenant de mâles, les autres de femelles gravides. Sans faire une numération précise de ces éléments, nous avons toujours observé que dans le foie d'un mâle, les phagocytes sont en paquets beaucoup plus denses que dans celui de la femelle gravide. Cette différence doit probablement être en relation avec le fait que chez la femelle gravide un très grand nombre de phagocytes sont mobilisés en même temps par le placenta.

Les lésions hépatiques provoquées par l'alloxane débutent toujours dans la région périlobulaire. Elles intéressent à la fois le réseau vasculaire et les cellules hépatiques. Nous les décrirons séparément afin d'assurer la clarté de notre exposé.

### a) *Réseau vasculaire.*

Les premiers signes d'altération du réseau capillaire se manifestent, chez la femelle gestante comme chez le mâle, par la pycnose des noyaux et la disparition rapide des cellules endothéliales. Dans certains lobules d'apparence normale, on remarque autour des espaces de Kiernan, une zone plus ou moins étendue où les noyaux endothéliaux font complètement défaut. Nous n'avons jamais

observé une mobilisation des cellules endothéliales, comparable à celle décrite chez le Rat par F. Moyson (1953) dans les altérations hépatiques consécutives à un traumatisme; dans ce cas, les cellules endothéliales se libéreraient de la paroi et passeraient dans la circulation. L'intoxication alloxanique semble détruire sur place les cellules endothéliales. L'armature de fibrilles grillagées périendothéliales cède rapidement et la rupture des capillaires provoque de petites hémorragies intra-tissullaires d'abord discrètes et qui vont en s'aggravant.

Cette destruction progressive des capillaires, débute très rapidement, puisque 40 minutes déjà après l'injection, nous avons constaté (♀ 463) [1] les premières pycnoses endothéliales. La destruction par pycnose des noyaux endothéliaux n'est que le terme extrême de l'altération provoquée par l'alloxane sur les cellules endothéliales. Mais avant que le processus pycnotique n'intervienne, les cellules ont déjà subi des altérations non décelables microscopiquement mais qui se traduisent à l'échelle physiologique. Nous avons en effet montré chez le Cobaye mâle (A.-M. Du Bois 1954) que sous l'effet de l'alloxane, les cellules endothéliales perdent leurs propriétés athrocytaires. Une injection d'alloxane intracardiaque suivie 24 heures plus tard d'une injection intracardiaque d'encre de Chine donne l'image caractéristique suivante: une hémorragie périportale plus ou moins étendue avec destruction totale des endothéliums, entourée d'une marge plus ou moins épaisse dans laquelle les noyaux endothéliaux sont tous pycnotiques. Entre cette zone à endothéliums pycnotiques et la région non altérée, dans laquelle les cellules endothéliales sont bourrées de granulations de charbon, s'étend une zone souvent assez épaisse, dans laquelle les cellules endothéliales n'ont pas capté les granulations de charbon, bien que leurs noyaux paraissent tout à fait normaux. Cette perte de la faculté d'athrocytose trahit une modification profonde des processus physiologiques intracellulaires et on peut supposer qu'à ce niveau, les échanges entre le sang circulant dans les capillaires et les cellules hépatiques sont eux aussi modifiés.

---

[1] Dans notre travail sur le Cobaye mâle (A. M. Du Bois 1954), nous avions constaté cette dégénérescence du réseau capillaire, chez l'individu sacrifié le plus rapidement, soit 4 h. après l'injection. Il est probable que chez le cobaye mâle aussi les premiers signes d'altération du réseau capillaire sont beaucoup plus précoces.

La destruction pycnotique des endothéliums se propage en direction centrolobulaire, détruisant dans les cas extrêmes la paroi de la veine centrolobulaire. La ramification de la veine porte, dans l'espace périlobulaire est également attaquée, mais la pycnose endothéliale apparaît toujours plus tardivement que dans tous les capillaires périportaux; elle est rapidement suivie d'une destruction de la mésoveine et du conjonctif environnant et le vaisseau s'ouvre dans les lacunes hémorragiques périlobulaires.

Les artères hépatiques résistent mieux à l'alloxane. Nous avons trouvé à plusieurs reprises, dans un espace de Kiernan à peu près détruit (veine périlobulaire éventrée, canalicules biliaires plus ou moins lysés) une artériole encore en bon état.

Cette différence entre la résistance à l'intoxication alloxanique de l'endothélium des capillaires hépatiques d'une part et de celui des artères et des veines d'autre part, marque une fois de plus, que ces endothéliums morphologiquement presque identiques sont, du point de vue physiologique, très dissemblables. L'endothélium des capillaires, lieu de passage de tous les échanges entre la cellule hépatique et le sang, à fonction athrocytaire très active est plus fragile vis-à-vis de l'alloxane que l'endothélium banal des vaisseaux sanguins.

### b) *Cellules hépatiques.*

Chez la femelle de Cobaye gravide, comme chez le mâle (A.-M. Du Bois 1954), l'injection d'alloxane provoque rapidement des altérations importantes des cellules hépatiques. Ces altérations débutent dans la zone périlobulaire, 40 minutes déjà après l'injection (463). Toutes les cellules de la zone périportale, dans de nombreux lobules, sont bourrées de petites vacuoles. Cette forme de dégénérescence hépatique dite « vacuolisation aqueuse » a été étudiée expérimentalement par O.-A. Trowell (1946) et K. Aterman (1952-1955) sur le Rat, le Cobaye, le Singe. Les vacuoles renferment un liquide non colorable par les colorants spécifiques des graisses et du glycogène et qui donne des cristaux de glace lorsque la pièce est congelée (d'où le nom de « watery vacuoles »).

Ce type de dégénérescence est déclenché par diverses causes: anoxemie (P. Florentin et coll. 1944), intoxications diverses, augmentation de la pression sanguine intrahépatique, etc. Chez

la femelle gravide, comme chez le mâle, la vacuolisation des cellules hépatiques consécutive à l'injection d'alloxane est un phénomène constant (fig. 2). La disparition des capillaires, provoque la dissociation des travées de Remack. Les cellules hépa-

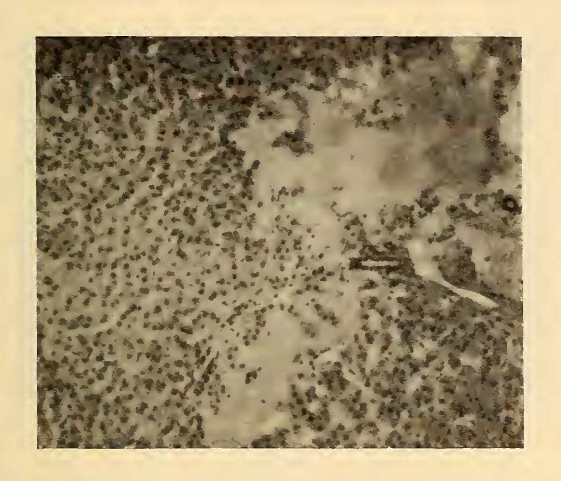


Fig. 1.
Foie maternel, 3 h. après 1 injection intracardiaque de 200 mgr/kg d'alloxane.
Cavité nécrotique périlobulaire. paroi de la veine porte rompue, canalicule biliaire et artériole hépatique encore non altérés (femelle 731. Gross. × 35).

tiques libérées, arrondies, s'hypertrophient, les vacuoles s'accroissent, confluent les unes avec les autres, refoulant le noyau à la périphérie de la cellule; le noyau devient pycnotique et la cellule disparaît par lyse.

Trois heures après l'injection (731), la zone périlobulaire de nombreux lobules présente des cavités nécrotiques irrégulières, bourrées de sang et de débris cellulaires en voie d'être phagocytés par les nombreux granulocytes neutrophiles (fig. 1). En bordure de la cavité, les cellules hépatiques sont fortement vacuolisées, plus ou moins lysées et les parois des capillaires totalement détruites (fig. 2). En suivant la coupe en direction centrolobulaire, les capillaires à noyaux pycnotiques bordent des cellules hépatiques encore fortement vacuolisées, mais à noyau normal plus ou moins central.

Au-delà, les endothéliums des capillaires paraissent normaux, mais les cellules hépatiques sont encore bourrées de petites vacuoles, dont le nombre décroît au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la zone nécrotique.

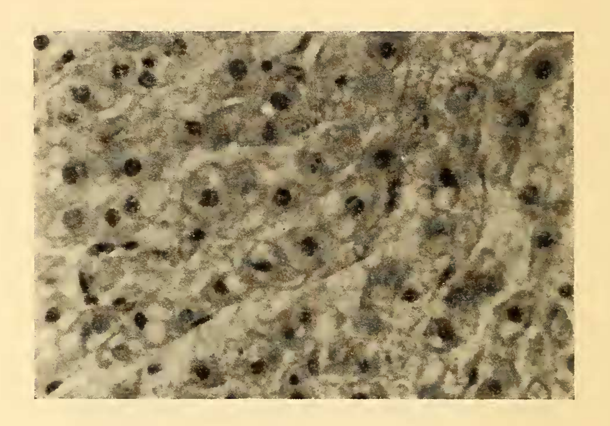


Fig. 2.
Foie maternel, 3 h. après 1 injection intracardiaque de 200 mgr/kg d'alloxane.
« Vacuolisation aqueuse » des cellules hépatiques et disparition des cellules endothéliales (femelle 731. Gross. × 320).

La vacuolisation aqueuse des cellules hépatiques résulte de l'altération de la paroi des capillaires. L'intoxication alloxanique agit en premier lieu sur les cellules endothéliales; elle modifie vraisemblablement leur perméabilité facilitant ainsi le passage de liquide dans les cellules hépatiques. Rappelons que O.-A. Trowell (1946) a obtenu expérimentalement une « vacuolisation aqueuse » généralisée du foie, chez le Rat et le Cobaye, en augmentant la pression sanguine intrahépatique par ligature de la veine sus-hépatique. Sous l'effet de la pression sanguine, la perméabilité des capillaires est augmentée en direction des cellules hépatiques qui deviennent très rapidement vacuolaires. Lorsque la pression diminue (relâchement de la ligature), la vacuolisation des cellules hépatiques régresse presque instantanément.

Dans le cas de l'intoxication alloxanique, la stase sanguine constatée au niveau du foie, n'est pas à elle seule responsable de la vacuolisation des cellules hépatiques. Il y a en effet une véri-

table altération de la cellule endothéliale qui se manifeste par la perte de l'activité athrocytaire, suivie de la pycnose du noyau, pour aboutir, au stade de l'intoxication, à la disparition de la cellule endothéliale.

La vacuolisation de la cellule hépatique semble être un phénomène secondaire, consécutif à l'altération des endothéliums, elle doit cependant, dans le cas de l'intoxication alloxanique, différer de la simple « vacuolisation aqueuse ». Dans les expériences de Trowell, la vacuolisation régresse, dès que les conditions de pression normale sont rétablies. Avec l'alloxane, les cellules hépatiques vacuolisées sont destinées à disparaître par lyse, même quand le réseau capillaire est rétabli par régénération (voir plus loin). Il semble donc bien que l'agent toxique (alloxane ou ses dérivés) passe dans la cellule hépatique. Cette destruction du parenchyme hépatique par vacuolisation, puis lyse des cellules a été observée sans exception chez les 17 femelles gravides sacrifiées au cours des 3-24 heures suivant l'injection d'alloxane. Le processus est constamment le même, mais l'étendue des plages nécrotiques varie d'un animal à l'autre et dans le même foie, elle varie d'un lobule à l'autre.

En comparant les effets de l'intoxication alloxanique sur le foie de Cobaye de la femelle gravide et du mâle, nous avons cependant constaté certaines différences d'ordre qualitatif. D'une manière générale, chez le mâle, les cavités nécrotiques sont plus volumineuses et la bordure des cellules hépatiques vacuolisées moins épaisse que chez la femelle gravide. Chez cette dernière en effet, après l'injection (par exemple 465, 24 h.), les plages de nécrose périlobulaire proprement dite sont souvent très réduites alors que la zone à cellules hépatiques vacuolisées s'étend quasi jusqu'à la veine centrolobulaire. Chez le mâle, lorsque la vacuolisation atteint les cellules hépatiques centrolobulaires, toute la zone périlobulaire n'est qu'une vaste cavité nécrotique très irrégulière.

L'explication de cette différence doit peut-être être recherchée dans le fait signalé plus haut : chez la femelle gravide, la migration de phagocytes (granulocytes neutrophiles et monocytes) dans le foie est nettement moins massive que chez le mâle. Par conséquent, les processus de phagocytose des cellules altérées seraient plus lents et la formation de cavités nécrotiques étendues retardée chez la femelle gravide.

Les premiers signes de la régénération hépatique se manifestent 20-24 heures après l'injection d'alloxane, chez la femelle gravide comme chez le mâle. Ils sont au début discrets et le processus est nettement moins rapide que chez le mâle.

Les cellules hépatiques saines, non vacuolisées, en bordure de la lésion se multiplient par mitose et comblent progressivement les lacunes nécrotiques au fur et à mesure que les dernières cellules à grosses vacuoles sont lysées.

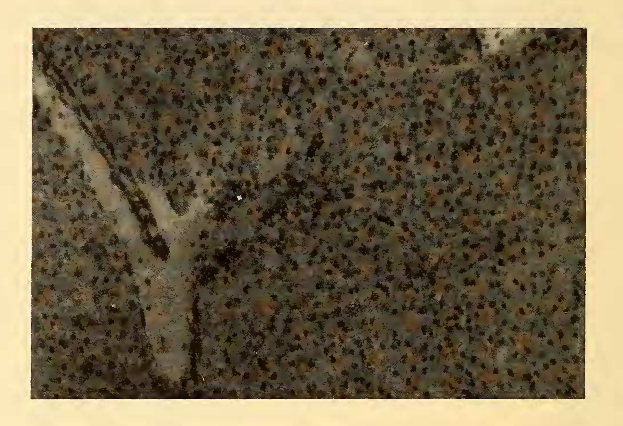


Fig. 3.
Foie maternel, 48 h. après 1 injection intracardiaque de 200 mgr/kg d'alloxane.
Régénération hépatique avancée: quelques cellules hépatiques encore vacuolaires, rétablissement du réseau capillaire par bourgeonnement de petites cellules à partir de l'espace de Kiernan (femelle 494. Gross. × 40).

Des bourgeons de régénération (fig. 3) formés de petites cellules à noyau ovoïde, très chromatique, souvent en mitose, se différencient en bordure des espaces de Kiernan plus ou moins altérés et prolifèrent, en longues traînées entre les cellules hépatiques néoformées. Ces bourgeons donnent naissance à de nouveaux espaces de Kiernan, souvent en position aberrante, non périlobulaire, et au réseau capillaire (733, 48 h. après l'injection).

Quarante-huit heures après l'injection, la plupart des zones nécrotiques sont comblées, il ne reste plus que quelques petits amas de cellules vacuolisées en voie de disparition. Chez la femelle 923, sacrifiée 72 heures après l'injection, le foie est tout à fait

normal, seule la situation aberrante de certains espaces de Kiernan trahit l'existence antérieure de lésions hépatiques.

*Glycogène hépatique.*

S. Ducommun (9150) a montré que chez la femelle gravide, la teneur en glycogène du foie est constamment élevée, tout spécialement pendant le deuxième tiers de la gestation.

Le fait de mettre les animaux à jeun 24 heures avant l'injection d'alloxane a toujours eu pour conséquence de vider le foie de sa réserve glycogénique. En effet, sur les 17 femelles gravides sacrifiées de 40 minutes à 24 heures après l'injection, 14 avaient des foies totalement dépourvus de glycogène et 3, des traces de glycogène dans la zone centrolobulaire de quelques lobules (du moins dans les régions prélevées qui sont toujours au voisinage immédiat des lésions décelables macroscopiquement.

La réapparition de la réserve glycogénique après l'arrêt du jeûne (c'est-à-dire immédiatement après l'injection d'alloxane) est également très lente. Chez 8 femelles gravides sacrifiées 24-72 heures après l'injection, la teneur en glycogène était toujours extrêmement faible, voire inexistante; chez une seule femelle (733), 48 heures après l'injection, la surcharge normale de glycogène était rétablie.

Ce métabolisme du glycogène hépatique chez la femelle gravide est assez différent de celui du mâle, dans les mêmes conditions expérimentales.

Dans les conditions normales, la réserve glycogénique du foie est beaucoup plus élevée chez la femelle gravide et sa disparition sous l'effet du jeûne de 24 heures beaucoup plus radicale que chez le mâle. Chez ce dernier, dès la cessation du jeûne, le glycogène réapparaît rapidement dans le foie et 24 heures après l'injection d'alloxane en général, la réserve de glycogène hépatique normale est reconstituée.

Dans nos expériences antérieures sur le Cobaye mâle (A.-M. Du Bois 1954), nous avions montré que l'importance des lésions hépatiques provoquées par l'alloxane est en relation directe avec la quantité de glycogène contenue dans le foie. Le glycogène paraît exercer une action protectrice contre l'intoxication alloxanique, les lésions étant constamment moins importantes dans les foies riches en glycogène.

Chez la femelle gravide, la disparition massive du glycogène et sa réapparition ralentie n'ont pas permis de constater cette action protectrice du glycogène vis-à-vis de l'intoxication alloxanique. La seule femelle (733) qui 48 heures après l'injection possédait une surcharge glycogénique normale avait un foie presque complètement régénéré avec espaces de Kiernan en position aberrantes et des îlots de cellules hépatiques vésiculeuses en voie de dégénérescence, mais qui ne permettaient pas de supputer de l'étendue des lésions 42-24 heures auparavant. Seul le fait de la régénération très avancée permet de supposer que les lésions n'étaient pas très importantes.

Signalons que chez la femelle gravide, comme chez le mâle, certains granulocytes neutrophiles présentent souvent des granulations de glycogène. Dans un foie très délabré par l'intoxication alloxanique, ce sont souvent les seules cellules qui donnent une réaction positive au carmin de Best ou au Bauer.

Enfin, dans les bourgeons de régénération qui émanent des espaces de Kiernan, il y a constamment un peu de glycogène.

*Graisse hépatique.*

Les différents auteurs qui ont étudiés les effets de l'alloxane sur le foie ont toujours constaté une forte augmentation de la graisse hépatique aboutissant à des processus de dégénérescence graisseuse plus ou moins localisés.

Ainsi W. Creutzfeldt (1949), M. Goldner et G. Gomori (1953) ont décrit, chez le Chien une infiltration graisseuse très prononcée du lobule hépatique et B.-A. Houssay et ses collaborateurs (1946-1947) chez le même animal une véritable dégénérescence graisseuse aboutissant à des nécroses centrolobulaires ; P. Herbert, J.-S. Watson et E. Perkins (1946) ont signalé chez le Lapin une dégénérescence graisseuse de la zone centrolobulaire et des nécroses périportales plus ou moins étendues. G. Gomori et M. Goldner (1947) et P. Desclaux et ses collaborateurs (1949) ont également observé une dégénérescence graisseuse avec altérations pycnotiques du noyau et nécroses, chez le Rat. Tous ces travaux ont conduit à l'idée généralement admise, que l'alloxane déclenche dans le foie des processus de dégénérescence graisseuse.

Le Cobaye fait nettement exception à la règle. Rappelons tout d'abord, que chez le Cobaye normal, la teneur en graisse du foie

est toujours minime, beaucoup moindre que dans les espèces animales signalées plus haut. La gravidité ne modifie guère cet état de chose; S. Ducommun (1950) a en effet montré que durant toute la gestation, le foie de la femelle ne renferme que très peu de graisse. Dans ces conditions, il n'est pas très surprenant que le foie de cobaye ne réponde pas à l'intoxication alloxanique par une dégénérescence graisseuse massive des lobules hépatiques.

Chez toutes les femelles gravides traitées par l'alloxane, la coloration des graisses hépatiques par le soudan et le bleu de B.Z.L. donne une image comparable à celle décrite dans le foie du mâle. Dans les lobules sains, parfois un peu de graisse sous forme de très fines gouttelettes dans les cellules hépatiques de la marge tout à fait périphérique de la zone périlobulaire, mais le plus souvent, la graisse fait complètement défaut.

Dans les lobules altérés, en bordure des cellules vacuolisées, on trouve par places quelques cellules renfermant de la graisse. Cette graisse, répartie en grosses gouttelettes est évidemment une image atypique pour le Cobaye, mais le noyau central, sans trace visible d'altérations ne permet guère d'affirmer qu'il s'agit d'une véritable dégénérescence graisseuse. En tous cas elle est toujours discrète; dans 3 cas seulement, ces cellules à surcharge lipidique étaient assez nombreuses pour former une mince auréole presque continue autour d'une lésion.

Le contenu des vacuoles des cellules altérées ne se colore jamais par les colorants des graisses. Il faut cependant signaler que, avec le bleu de B.Z.L., le cytoplasme des cellules vacuolisées prend une coloration légèrement bleutée qui révèle, à l'immersion, de très fines granulations (vacuoles?) à la limite de la visibilité (456, 48 heures après l'injection, par exemple) très difficilement décelables par la coloration au soudan; chez la femelle 440 enfin (22 heures après l'injection), les cellules vacuolisées de la périphérie de la lésion montrent dans leur cytoplasme de véritables granulations brunâtres extrêmement fines.

Chez la femelle de Cobaye gestante, l'intoxication alloxanique ne provoque certainement pas dans nos conditions expérimentales [1]

[1] Chez les animaux, où l'alloxane provoque une dégénérescence graisseuse typique des cellules hépatiques, la quantité d'alloxane injectée, la voie d'injection, la durée de l'expérience varient d'un auteur à l'autre et sont souvent très différentes des nôtres.

une dégénérescence graisseuse typique des cellules hépatiques avec une gouttelette de graisse énorme qui distend la cellule en refoulant le noyau à la périphérie, mais elle agit probablement quand même sur le métabolisme des lipides; son action se traduit par une certaine accumulation de graisse dans les cellules hépatiques en bordure des lésions et même dans les granulations, — décelables au bleu de B.Z.L., — du cytoplasme de certaines cellules vacuolaires. Il nous est impossible de dire si les fines granulations brunâtres observées chez la femelle 440 sont de nature lipochrome.

On pourrait critiquer nos résultats en supposant que la brièveté de nos expériences (3 jours au maximum) n'est pas suffisante à l'établissement d'une véritable dégénérescence graisseuse hépatique. Avec une injection unique d'alloxane, la critique tombe puisque les processus de régénération débutent 24 heures après l'injection et que 48 heures ou au plus 72 heures plus tard, les lésions ont complètement disparu. Nous ne savons évidemment pas ce que produiraient dans le foie de Cobaye des injections répétées de 24 en 24 heures de doses plus faibles d'alloxane.

Notons pour terminer, que les cellules des bourgeons de régénération contiennent souvent un peu de graisse.

### c) *Conclusions.*

L'alloxane, injectée par voie intracardiaque à raison de 200 mg/kg en une seule injection provoque dans le foie de la femelle gestante des lésions caractéristiques très comparables à celles observées chez le mâle avec la même dose d'alloxane. 20-40 minutes après l'injection, on observe une stase sanguine et l'arrivée de nombreux phagocytes (polynucléaires et monocytes) dans les vaisseaux hépatiques.

Trois à vingt-quatre heures après l'injection, apparition de plages nécrotiques périlobulaires résultant de l'altération (perte de la fonction athrocytaire et pycnose du noyau) puis de la disparition des cellules endothéliales et de la « vacuolisation aqueuse » suivie de lyse des cellules hépatiques. En bordure de la zone nécrotique, il y a toujours persistance d'une marge plus ou moins épaisse de cellules hépatiques fortement vacuolisées, dans laquelle les endothéliums des capillaires ont disparu ou sont fortement altérés.

Au-delà de 24 heures après l'injection, les lésions n'augmentent plus de volume et les phénomènes de régénération entrent en jeu, multiplication par mitoses des cellules hépatiques saines en bordure des lésions, régénération des espaces de Kiernan et du réseau capillaire à partir des bourgeons conjonctivo-vasculaires des espaces portes. 48-72 heures après l'injection, les lésions sont complètement réparées.

L'importance des lésions est très variable d'un animal à l'autre (résistance individuelle, modifications chimiques de l'alloxane) et dans le même foie, d'une région à l'autre (variation de l'état fonctionnel régional).

La gravité des lésions est indépendante de l'état de gravidité. Il n'y a pas de périodes critiques dans la gestation pendant lesquelles l'alloxane agirait plus ou moins fortement sur le foie.

Chez la femelle gravide, la migration précoce de phagocytes dans le foie est nettement moins importante que chez le mâle; ce fait semble être en rapport étroit avec la gestation puisque, au même moment, on assiste à une mobilisation massive de polynucléaires et de monocytes dans le placenta, qui draine ainsi la plus grande partie des phagocytes disponibles. La proportion plus faible de ces cellules au niveau du foie chez la femelle gravide expliquerait une certaine lenteur dans la liquidation des cellules hépatiques vacuolisées et des débris cellulaires et un léger retard dans l'apparition des processus de régénération comparativement à ce qui se passe dans le foie du mâle.

## 2. Action de l'alloxane sur le foie du fœtus.

L'âge des 70 fœtus dont nous décrirons plus loin les lésions hépatiques s'échelonne du 29/30e jour (20 mm) au 69/70e jour (fœtus à terme).

Avant de décrire les lésions hépatiques, il nous faut rappeler les principales étapes du développement de cet organe durant les deux derniers tiers de la gestation.

### a) *Histogénèse hépatique.*

Chez le fœtus témoin normal de 20 mm, (29e jour), le foie est volumineux; dans les lobes hépatiques le réseau vasculaire veineux est formé de gros vaisseaux, peu nombreux et dont la paroi est

réduite à l'endothélium. Il est pratiquement impossible de faire la distinction entre les ramifications de la veine porte et celles de la veine sus-hépatique. Les capillaires proprement dits sont rares; entre les cellules hépatiques, on remarque fréquemment des files de noyaux ovoïdes allongés, qui sont probablement les pointes des bourgeons des capillaires en voie de développement.

Les cellules hépatiques, tassées en plaques compactes irrégulières, ont un noyau assez volumineux, peu chromatique, fréquemment en mitose; leur cytoplasme peu abondant, renferme parfois une gouttelette de graisse, jamais de glycogène.

L'hématopoïèse a fait son apparition peu auparavant; des foyers d'une dizaine de cellules au maximum (sur coupes) sont localisés en bordure des grosses veines.

Chez le fœtus de 27-30 mm (34/36e jour), le foie s'est beaucoup développé et la structure histologique a fait de grands progrès. Les plus grosses ramifications de la veine porte sont reconnaissables à la lame de tissu conjonctif jeune qui est venue doubler l'endothélium. Dans le voisinage du hile, on peut même parler de véritables espaces de Kiernan, les canalicules biliaires ayant apparu dans le conjonctif périportal. Les capillaires sont nombreux, de formes extrêmement irrégulières. Ils ont dissocié les grosses masses de cellules hépatiques qui maintenant tendent à former des travées encore irrégulières. La structure du lobule hépatique commence à se dessiner. Les cellules hépatiques elles-mêmes n'ont pas subi de grands changements. La graisse augmente petit à petit dans la région périportale surtout, le glycogène est toujours absent. L'hématopoïèse est devenue exubérante, tout le réseau capillaire est bordé de foyers d'hématopoïèse volumineux, qui masquent, par places le système des travées de Remack. Les premiers mégacaryocytes ont apparu.

Pendant la seconde moitié de la gestation, le foie continue à se développer de la même manière. Le réseau vasculaire se complique et la structure lobulée se précise. Les cellules hépatiques accumulent de la graisse et dès le 45e jour, (69 mm), les cellules de la zone périlobulaire sont bourrées de grosses gouttes de graisse. Jusqu'à la mise bas, le foie continue à accumuler des réserves énormes de lipides. Chez le fœtus à terme, le foie est typiquement un « foie gras »; toutes les cellules hépatiques, jusqu'au centre du

lobule parfois, sont hypertrophiées par de grosses gouttelettes de graisse qui refoulent le noyau à la périphérie.

Le glycogène apparaît discrètement dans les cellules hépatiques à partir du 45e jour (69 mm). A partir du 56e jour (87 mm), la teneur en glycogène du foie augmente rapidement et chez le fœtus à terme, à côté de la forte teneur en lipides, le foie contient une importante réserve glycogénique. (v. S. Ducommun 1950).

L'hématopoïèse est toujours très active jusqu'au 50-51e jour (75/80 mm); à partir de ce moment, elle ralentit et chez le fœtus à terme, il n'y a plus que quelques très petits foyers d'hématopoïèse.

### b) *Altérations hépatiques résultant de l'intoxication alloxanique.*

Pour agir sur le foie du fœtus, l'alloxane (ou ses dérivés) a dû passer du sang maternel dans le sang fœtal, en franchissant la barrière placentaire représentée par le plasmode lobulaire et périlobulaire du placenta, (A.-M. Du Bois 1957*b*). Bien que la dose d'alloxane injectée à la mère ait toujours été la même (200 mg/kg intracardiaque), il est évident que la quantité d'alloxane (ou ses dérivés) circulant dans le sang des fœtus sera extrêmement variable et vraisemblablement proportionnelle à la résistance de la barrière placentaire.

L'examen des foies de 70 fœtus (provenant des 27 portées) a en effet montré que les altérations sont toujours du même type, quelque soit l'âge des fœtus, mais l'importance des lésions est extrêmement variable.

Sept fœtus (provenant des 4 femelles 770, 915, 483, 463) ne présentaient aucune altération hépatique, bien que les foies maternels aient tous été nettement « alloxaniques »; comme les 7 placentas correspondants étaient normaux ou très peu altérés, la barrière placentaire semble dans ces cas avoir résisté à l'intoxication qui a pourtant agit 24 ou 48 heures (exception faite de la femelle 463 morte 40 minutes après l'injection).

Chez les 63 fœtus restants, nous avons toujours constaté des altérations du même type mais très variables quant à leur étendue. Deux faits d'ordre général doivent être signalés dès le début:

1° Les fœtus d'une même portée, présentent des altérations hépatiques d'importance très comparable. Nous n'avons jamais

rencontré, par exemple chez un fœtus un foie normal, tandis que ceux de ses frères et sœurs étaient altérés. Nous avons déjà constaté un fait analogue à propos du placenta; les altérations placentaires étant approximativement de même degré dans tous les placentas d'une même portée. Si l'altération de la barrière placentaire est la même dans tous les œufs d'une portée, il est évident que l'intoxication des fœtus doit elle aussi être approximativement du même degré.

2° L'importance des altérations hépatiques n'est pas fonction de l'âge des fœtus. Entre le 30e jour de la gestation et la mise bas, les altérations hépatiques sont fortes ou faibles, suivant les portées, mais il n'existe pas de phase du développement où la résistance à l'intoxication paraisse maximum ou minimum. Pour faciliter la description des lésions hépatiques constatées, nous les classerons, selon leur importance, en 2 groupes.

1) *Lésions hépatiques faibles, n'intéressant que les endothéliums.*

Les 25 fœtus (appartenant à 8 portées) qui présentent des lésions de ce degré sont récapitulés dans la table 2 [1].

Chez ces individus, les foies paraissent à première vue normaux avec toutefois une assez forte stase sanguine. En étudiant atten-

Table 2

*Altérations hépatiques faibles: pycnose et disparition des endothéliums limitées à certaines zones périlobulaires.*

| N° des femelles | Nombre des fœtus | Taille en mm des fœtus | Age en jours des fœtus | Durée d'action de l'alloxane |
|---|---|---|---|---|
| 482 | 2 | 20 | 29/30 | 24 h. |
| 458 | 5 | 27/31 | 34 | 24 |
| 488 | 4 | 38/42 | 37 | 10 |
| 733 | 3 | 56/57 | 42/43 | 48 |
| 493 | 3 | 62/68 | 48/49 | 48 |
| 717 | 2 | 80 | 53/59 | 14 |
| 473 | 3 | 110/120 | 66 | 24 |
| 453 | 3 | 120 | 67/68 | 20 |

[1] Il est évident que cette classification est assez arbitraire, puisque nous n'avons étudié que quelques coupes pour chaque foie; il se peut que dans une autre région du même foie, les lésions soient plus prononcées.

tivement le réseau vasculaire, on constate cependant que les noyaux endothéliaux sont par place en pycnose et que parfois même sur une étendue plus ou moins considérable, l'endothélium manque totalement. Cette rupture des capillaires entraîne une hémorragie localisée, mais son étendue est difficile à apprécier, le sang extravasé étant mélangé avec les éléments des foyers d'hématopoïèse environnants. Les cellules de l'hématopoïèse ne semblent pas altérées. Les cellules hépatiques sont normales. Chez les fœtus ayant dépassé 56 mm, elles paraissent sur coupe fortement vacuolisées; mais cette apparence trahit simplement la surcharge lipidique normale chez le fœtus, surcharge lipidique qui se colore intensément par les colorants spécifiques des graisses.

2) *Lésions hépatiques prononcées intéressant les endothéliums, les cellules hépatiques et les cellules de l'hématopoïèse.*

Les foies de 42 fœtus appartenant à 15 portées, présentaient des lésions intéressant à la fois le réseau vasculaire et le parenchyme hépatique, souvent aussi l'hématopoïèse.

TABLE 3

*Altérations hépatiques prononcées: plages nécrotiques plus ou moins importantes par disparition des endothéliums et lyse des cellules hépatiques; altérations des éléments de l'hématopoïèse.*

| N° des femelles | Nombre de fœtus | Taille en mm des fœtus | Age en jours des fœtus | Durée d'action de l'alloxane |
|---|---|---|---|---|
| 499 | 4 | 28 | 34 | 54 h. |
| 744 | 2 | 30 | 35/36 | 14 |
| 731 | 2 | 48/50 | 42/43 | 3 |
| 923 | 3 | 53 | 41/43 | 72 |
| 456 | 3 | 58/60 | 43 | 48 |
| 911 | 3 | 65 | 47/48 | 10 |
| 427 | 3 | 68/75 | 49 | 24 |
| 490 | 3 | 70/74 | 49 | 30 |
| 919 | 3 | 74 | 49/50 | 34 |
| 465 | 4 | 80/81 | 50/51 | 24 |
| 717 | 2 | 80 | 53/54 | 14 |
| 736 | 2 | 80 | 53/54 | 6 |
| 440 | 3 | 85/90 | 55/56 | 22 |
| 476 | 4 | 90/96 | 61 | 22 |
| 494 | 1 | 105 | 64/65 | 48 |

Dans les 42 foies, l'amplitude des lésions est extrêmement variable, mais à la différence du groupe précédent, on constate toujours, à côté de la stase sanguine et de la destruction pycnotique des capillaires (fig. 4 *a* et *b*), une altération des cellules hépa-

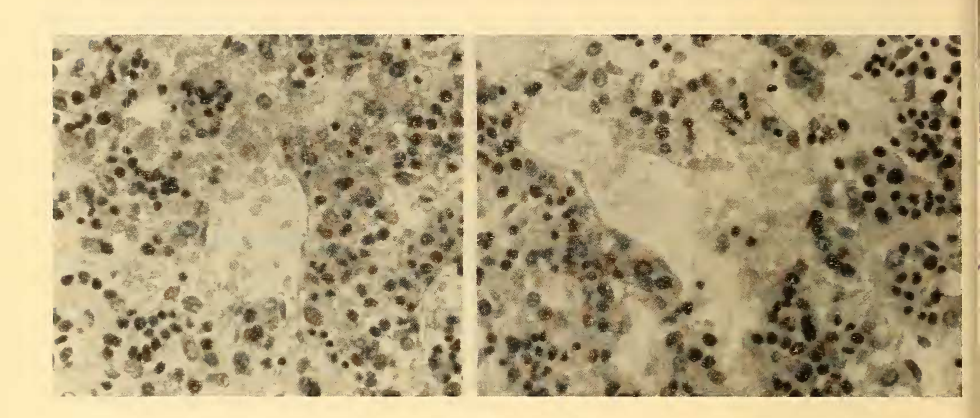


Fig. 4.
Foie fœtal, 49[e] jour de la gestation, 24 h. après 1 injection intracardiaque de 220 mgr/kg d'alloxane à la femelle gravide.
*a)* et *b)* disparition partielle de l'endothélium des capillaires avec petites hémorragies très localisées (fœtus 427 A. Gross. × 320).

tiques Dans les cas les moins graves, les cellules hépatiques bordant les capillaires plus ou moins détruits prennent une apparence déliquescente, leur cytoplasme se colore mal par l'éosine et le noyau tend à devenir anguleux. Ces altérations sont surtout visibles chez les petits fœtus (de taille inférieure à 55 mm) où la surcharge graisseuse est encore peu importante. La cellule hépatique fœtale ne présente jamais la « vacuolisation aqueuse » si caractéristique de la cellule hépatique adulte.

Dans un stade plus avancé, les cellules hépatiques sont lysées, provoquant l'apparition de cavités nécrotiques, bourrées de sang. La figure 5 (465 A, 73 mm, 24 heures d'action d'alloxane) donne une image de ces cavités nécrotiques; c'est dans cette portée que les cavités étaient les plus volumineuses et l'on peut constater que la paroi de la veine n'est pas attaquée. Les cavités sont en général moins importantes (fig. 6, 427 A, 68 mm, 24 heures) parfois même très réduites.

Il est évident que l'hématopoïèse hépatique souffre aussi de cette intoxication; nous n'avons pas étudié en détail toutes les lignées hématopoïétiques, mais nous avons toujours constaté que dans le voisinage des lésions, les mégacaryoblastes sont altérés;

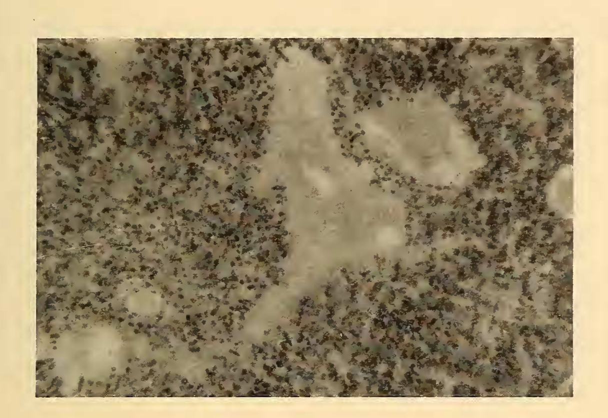


Fig. 5.

Foie fœtal, 50-51e jour de la gestation, 24 h. après 1 injection intracardiaque de 200 mgr/kg d'alloxane à la femelle gravide.

Cavité nécrotique volumineuse au voisinage d'une veine porte; l'espace de Kiernan est encore mal dessiné, on reconnaît cependant l'ébauche du canalicule biliaire en bas à droite de la veine porte (fœtus 465 A. Gross. × 70).

leur cytoplasme prend avec l'éosine une coloration rouge violacé et leurs noyaux sont nettement pycnotiques. Nous ne savons pas si la granulocytopoïèse est aussi altérée, mais un fait essentiel ressort de toutes nos observations. Alors que chez le mâle comme chez la femelle gravide, l'intoxication alloxanique déclenche une mobilisation précoce et massive de phagocytes (granulocytes neutrophiles et monocytes) dans le foie, chez le fœtus même à terme, nous n'avons jamais constaté la présence de ces éléments dans les lésions hépatiques. On peut émettre nous semble-t-il deux hypothèses pour expliquer ce fait, hypothèses que nous n'avons pas cherché à vérifier pour le moment: soit que l'intoxication détruise les deux lignées hématopoïétiques à la fois dans la rate, la moelle osseuse et le foie, soit que les propriétés phagocytaires de ces cellules n'apparaissent qu'après la naissance.

Nous n'avons jamais constaté de *processus de régénération* dans le foie fœtal comparables à ceux observés dans le foie adulte. Chez

le fœtus, l'histogénèse hépatique se manifeste par de nombreuses mitoses des cellules hépatiques et des bourgeonnements du réseau capillaire. Dans les foies fœtaux altérés, nous avons naturellement trouvé de nombreuses cellules hépatiques en mitoses, mais elles

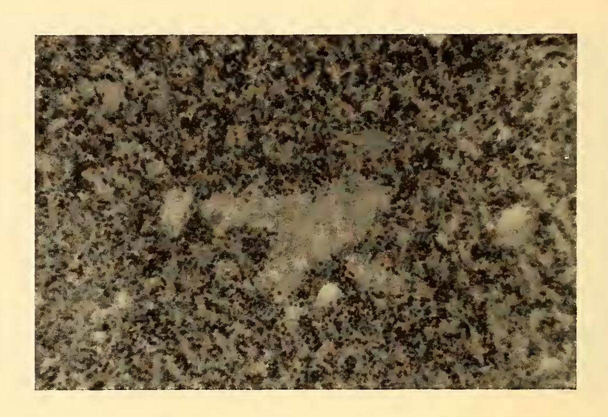


Fig. 6.
Foie fœtal, 49e jour de la gestation, 24 h. après 1 injection intracardiaque de 200 mgr/kg d'alloxane à la femelle gravide.
Cavité nécrotique peu volumineuse (fœtus 427 A. Gross. × 70).

ne sont pas localisées à la périphérie de la lésion comme chez l'adulte. Nous n'avons pas non plus trouvé les bourgeons de régénération qui fusent à partir des espaces de Kiernan, pour rétablir le réseau capillaire disparu.

L'intoxication alloxanique ne paraît pas avoir d'effet sur la teneur en graisse du foie du fœtus, dans nos conditions expérimentales. Dans les régions altérées, à cellules hépatiques plus ou moins lysées, elle fait naturellement défaut, mais dans le reste du lobule, la quantité de graisse est tout à fait comparable à celle qu'on observe chez un fœtus témoin du même âge. Il se peut que si l'expérience avait duré plus longtemps, la structure déficitaire du placenta ait, par la suite, influencé l'accumulation de graisse dans le foie.

En ce qui concerne la teneur en glycogène, nous avons signalé plus haut que chez le fœtus normal, le glycogène hépatique n'apparaît qu'à partir du 45e jour de la gestation (fœtus de 60/64 mm) et il faut attendre le 55e jour (fœtus de 80 mm) pour que le foie en contienne une certaine quantité.

Dans nos expériences, les foies de 19 fœtus ayant atteint cette taille, ne présentaient pas de traces de glycogène. Chez la femelle gravide, nous avions constaté la vidange, provoquée par les 24 heures de jeûne précédont l'injection d'alloxane, de la réserve glycogénique du foie et sa non réapparition à la suite de l'injection. La disparition du glycogène dans le foie fœtal est-elle en relation directe avec la perturbation du métabolisme des sucres de la mère ou simplement avec l'altération, par l'intoxication alloxanique du subplacenta? la question est difficile à résoudre. Comme à partir du 48e jour (fœtus de 62/65 mm), le subplacenta entre en régression et que sa teneur en glycogène s'abaisse rapidement, il semble plutôt probable que ce soit la première des hypothèses qu'il faille considérer.

Les 3 fœtus 483 A et 463 A et B seuls ont une teneur en glycogène à peu près normale, et ne présentent pas de lésions hépatiques bien que le placenta du fœtus 483 soit passablement altéré.

### c) *Discussion des résultats et conclusions.*

Si l'on essaie de rechercher les causes des lésions hépatiques constatées chez le fœtus de Cobaye après une injection intracardiaque d'alloxane (200 mg/kg) à la femelle gravide, on se heurte immédiatement à un problème très complexe et pour le moment impossible à résoudre.

On pourrait supposer simplement que l'alloxane (ou ses dérivés) passe du sang maternel à travers le plasmode du labyrinthe placentaire dans la circulation fœtale et qu'elle agit ainsi directement sur le foie du fœtus. Mais cette manière de voir ne tient pas compte de l'altération du placenta provoquée par l'intoxication alloxanique.

Dans un placenta à plasmode altéré, détruit par place, les échanges entre le sang maternel et fœtal, dans un sens ou dans l'autre, sont fatalement modifiés, et l'on pourrait tout aussi bien supposer que l'altération du foie fœtal résulte d'une intoxication générale du fœtus due au mauvais fonctionnement du placenta et non à l'action directe de l'alloxane.

Peut-être enfin les lésions hépatiques sont-elles dues à la combinaison de ces deux actions toxiques. La morphologie des lésions ne permet pas à elle seule de trancher la question.

Le foie altéré du fœtus n'est pas typiquement un « foie alloxanique » comme nous l'avons décrit chez le mâle et la femelle gravide. La « vacuolisation aqueuse » des cellules hépatiques si caractéristique du « foie alloxanique » adulte fait complètement défaut ainsi que la mobilisation massive des éléments phagocytaires. Mais ces deux caractères négatifs ne sont pas nécessairement contre un effet d'intoxication directe par l'alloxane; ils sont peut-être inhérents à l'état fœtal du foie.

Il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux expérimentaux relatifs à l'action directe de toxiques sur le foie fœtal des mammifères de laboratoire, ou sur la répercussion d'altérations placentaires sur le métabolisme général du fœtus. Nous n'avons donc aucun point de comparaison avec d'autres types éventuels de lésions hépatiques fœtales.

Quoiqu'il en soit, si le problème de la cause exacte des altérations hépatiques fœtales reste pour le moment impossible à résoudre, l'existence de ces lésions est un fait acquis. Elles apparaissent rapidement; déjà 3-6 heures (731 A et B, 736 A et B) après l'injection d'alloxane à la mère, on constate dans le foie des fœtus une stase sanguine et des altérations endothéliales (pycnose puis disparition des cellules endothéliales). L'étendue des lésions relativement à la grandeur du foie est toujours peu importante. Dans les foies des fœtus 465 A, B, C, D, qui présentent les cavités nécrotiques les plus vastes, elles n'intéressent que la région périportale alors que dans le « foie alloxanique » typique de l'adulte, les processus nécrotiques détruisent souvent un lobule tout entier, espaces de Kiernan compris.

L'hématopoïèse subit aussi les effets de l'intoxication; c'est par l'altération des mégacaryoblastes qu'on la constate le plus aisément; les altérations possibles des autres lignées des cellules sanguines n'ont pas été étudiées.

## RÉSUMÉ

Chez la femelle de Cobaye gravide, comme chez le mâle, l'alloxane provoque très rapidement (20-40 minutes après l'injection) une forte stase sanguine intra-hépatique. La « vacuolisation aqueuse » des cellules hépatiques, suivie de lyse et de la disparition progressive des endothéliums des capillaires périlobulaires, pro-

voque en quelques heures l'apparition de cavités nécrotiques plus ou moins vastes. Vingt-quatre heures après l'injection, des processus actifs de régénération se manifestent, mitoses des cellules hépatiques saines en bordure des lésions, prolifération de bourgeons de régénération à partir des espaces de Kiernan non altérés. et 48-72 heures après l'injection, les lésions sont complètement réparées.

Chez le fœtus, les lésions hépatiques sont discrètes, stase sanguine, petites hémorragies intralobulaires par disparition des endothéliums, cavités nécrotiques peu volumineuses renfermant des cellules hépatiques en voie de lyse et des éléments de l'hématopoïèse apparemment non altérés. L'importance des lésions est assez variable et ne dépend pas de l'âge du fœtus. Les fœtus d'une même portée présentent des lésions hépatiques de degré comparable. Ces lésions du foie fœtal sont provoquées soit par l'action directe, locale, de l'alloxane ayant passé la barrière placentaire, soit par un état d'intoxication générale du fœtus résultant du mauvais fonctionnement du placenta altéré par l'intoxication alloxanique.

## BIBLIOGRAPHIE


Aterman, K. 1952*a*. *Some local factors in the restoration of rat's liver after partial hepatectomy. 1. Glycogen, the Golgi apparates, sinusoïdal cells, the basement membrane of the sinusoïds.* Arch. of Path. 53: 197.

— 1952*b*. *Some local factors in the restoration in the rat's liver after partial hepatectomy. 2. "Watery vacuolisation" its relations to the vacuolisation of anoxia.* Arch. of Path. 53: 208.

— 1955. *The nature of " watery vacuolation " of the liver cell.* J. exp. Physiol. 40: 272.

Cazal, P. 1955. *Histopathologie du foie.* Masson et C[ie], Paris.

Desclaux, P., A. Soulairac, J. Tesseyre et J. Brocheriou. 1949. *Modification du parenchyme hépatique, du glycogène et du tissu réticuloendothélial au cours de l'évolution du diabète alloxanique du rat.* C. R. Soc., Biol. 143: 368.

Du Bois, A. M. 1954*a*. *Action de l'alloxane sur les cellules de von Kupffer du foie de Cobaye.* Rev. suiss Zool. 61: 490.

— 1954*b*. *Action de l'intoxication alloxanique sur le foie de Cobaye.* Z. Zellforsch. 40: 585.

— 1957*a*. *Altérations provoquées chez le fœtus de Cobaye par l'injection d'alloxane à la femelle gravide.* Rev. suisse Zool. 64: 267.

— 1957*b*. *L'intoxication alloxanique chez la femelle gravide de Cobaye. 1. Effets de l'alloxane sur le placenta.* Z. Zellforsch. 47: 214.

— 1957*c*. *L'intoxication alloxanique chez la femelle gravide de Cobaye. 2. Effets de l'alloxane sur les îlots endocriniens du pancréas de la mère et du fœtus.* Z. Zellforsch. 47: 226.

— et J. Scherer. 1953. *Effets d'injection d'alloxane sur le foie du Cobaye.* Acta Anat., 19: 392.

Ducommun, S. 1951. *L'évolution de la graisse et du glycogène hépatiques chez la femelle gravide et l'embryon de Cobaye.* Acta Anat. 12: 286.

Florentin, P., R. Grandpierre, P. Grognot et J. Roger. 1944. *Modifications histologiques du foie provoquées par l'anoxémie.* C. R. Soc. Biol. 138: 280.

Goldner, M. G. et G. Gomori. 1943. *Alloxan diabetes in the dog.* Endocrinology 33: 297.

Gomori, G. and M. G. Goldner. 1947. *Uneven distribution of glycogen in the liver.* Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 66: 163.

Herbert, P., J. S. Watson and E. Perkins. 1946. *Hepatic and renal necrosis in alloxan diabetes in rabbit.* Arch. of Path. 41: 506.

Hoet, J. P. et P. de Moor. 1951. *Le diabète alloxanique.* Exposés ann. biochim. méd., 12. sér.: 55.

Houssay, B. A. 1946. Amer. Med. Assoc. 132, 236.

— 1947. Canad. Med. Assoc. J. 56, 519 (cités par J. P. Hoet et P. de Moor: 1951. *Le diabète alloxanique*).

Moyson, F. 1943. *Recherches sur les modifications de la teneur en acides ribonucléiques dans les cellules hépatiques et kupfferiennes du rat traumatisé.* Arch. de Biol. 64: 247.

Moor, P. de. 1953. *Le diabète alloxanique. Contribution à la pathogénèse du syndrome.* Masson et C[ie], Paris.

Pfuhl, W. 1932. *Die Leber.* In Handbuch d. mikroskop. Anat. d. Menschen Springer Berlin, Bd V/2: 235.

Trowell, O. A. 1946. *Experimental production of watery vacuolisation of the liver.* J. of Physiol. 105: 268.

West, E. S. and D. M. Highet. 1948. *Resistance of guinea pig to action of alloxan.* Proc. soc. Biol. a. med. 67: 60.

---